

## 東北大学に勤めて-異端から新しい呼吸器病学へ

著者	貫和 敏博
雑誌名	東北医学雑誌
巻	124
号	1
ページ	25-28
発行年	2012-06
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00128427">http://hdl.handle.net/10097/00128427</a>

—— 最 終 講 義 ——

2012 年 2 月 10 日：長陵会館 記念ホール

東北大学に勤めて  
—— 異端から新しい呼吸器病学へ ——

東 北 大 学 教 授

貫 和 敏 博



## 略 歴

スキフ トシヒロ  
貫和 敏博

昭和 22 年 4 月 26 日 兵庫県龍野市生（65 歳）

学 歴 昭和 48 年 9 月 東京大学医学部医学科卒業（大学紛争による 6 ヶ月遷延）

職 歴 昭和 53 年 6 月 自治医科大学呼吸器内科シニア・レジデント

昭和 58 年 12 月 National Institutes of Health (NHLBI; Pulmonary Branch, Chief: Dr. Ronald G Crystal),  
Guest Researcher (Eli Lilly International Fellow from Japan)

昭和 60 年 12 月 同 Visiting Associate

昭和 63 年 1 月 順天堂大学呼吸器内科学教室助教授

平成 5 年 3 月 東北大学抗酸菌病研究所内科部門教授

平成 5 年 4 月 東北大学加齢医学研究所腫瘍制御研究部門 呼吸器腫瘍研究分野教授

平成 12 年 10 月 東北大学病院 呼吸器内科科長（併任）

平成 19 年 12 月 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器病態学分野教授（異動）

平成 23 年 9 月 東北大学退職，同名誉教授

平成 23 年 10 月 みやぎ県南中核病院 顧問

平成 24 年 4 月 みやぎ県南中核病院 企業長

学位及び資格 昭和 48 年 12 月 第 56 回医師国家試験合格（医籍登録第 220735 号）

昭和 58 年 10 月 医学博士号（東京大学医学部）

学 会 賞 平成 4 年 5 月 日本胸部疾患学会熊谷賞

平成 19 年 11 月 Asian Pacific Society of Respiriology, the Harasawa Memorial Award

理事，評議員，編集委員その他

日本呼吸器学会前理事長（同第 47 回学術講演会長），日本内科学会評議員，日本癌学会評議員，日本肺癌学会理事，日本臨床腫瘍学会評議員，日本結核病学会評議員，日本遺伝子治療学会評議員，日本サルコイドーシス学会評議員，

Editorial Board of American Journal of Physiology (94.7-99.12)

Editorial Board of American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology (98.7-12.05)

Editorial Board of American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (05.6-12.05)

Associate Editor of Respiriology (03.10-06.10)

Editor-in-Chief of Respiratory Investigation (Official journal of Japanese Respiratory Society) (12.01-)

厚生省厚生科学審議会専門委員（平成 9 年～10 年）（文部・厚生省がん遺伝子治療臨床研究作業部会）

文部省重点領域研究・がん 総合がん総括班班員（平成 10 年～11 年），

大学評価・学位授与機構評価部会委員（平成 21 年～22 年），

独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員（平成 13 年～）（薬事・食品衛生審議会薬事分科会）

厚生労働省厚生科学研究特定疾患対策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究班」班長（平成 14 年～19 年）

厚生労働省難治性疾患克服研究事業事前・中間・事後評価委員（平成 22 年～），

日本学術会議連携会員（23 期：平成 23 年 10 月～26 年 9 月），

日本内科学会東北支部長（平成 21～22 年），

宮城県医師会副会長（平成 20 年～22 年）

## —— 最終講義 ——

## 東北大学に勤めて

## —— 異端から新しい呼吸器病学へ ——

Mentors and Research in the Tohoku University :  
From Heterodox to Innovative Respiriology

貫 和 敏 博

東北大学大学院医学系研究科 呼吸器病態学分野

## はじめに

Apple 創始者、Steve Jobs の Stanford 大学卒業式祝辞は、彼の死とともに広く知られるところとなった<sup>1)</sup>。Macintosh 独特の font が彼が中退後も聴講していた Reed 大学の calligraphy に起源があることが、振り返り見る connecting the dots を納得させる。同時に dots には、大きな影響を受けた師 (mentor) が存在する。大阪大学岸本忠三教授は、「両親は選べないが mentor と伴侶は選ぶことができ、それが人生を決める」と研修医に語られる<sup>2)</sup>。大学の職を退くに当たり、呼吸器病学、生化学・分子生物学、肺癌・肺線維症という自分の専門領域の dots と mentor を振り返る。

## 脳科学を志した医学生と生化学研究

何を目的に医学を学ぶのか？ 医学部入学時、浪人生活では地元の臨済宗僧堂で座禅を経験したことが、生化学に繋がった。東京大学理科 III 類入学後、駒場のサークル「陵禅会」に属し、西端の三昧堂で過ごしたが、東京大学学生ストによる混乱の中、サークルの同人と三島市龍澤僧堂で居士生活を送った。「接心」と呼ばれる 1 週間の座禅行の中、一人が見性体験（いわゆる悟り）をした。これをすぐ横で観察した私は、宗教の中にある現在の脳科学領域に興味を持った。本郷に進学後、東大・京大兼任であった早石修教授、その高弟の市山新教授の牛松果体より serotonin 合成系の tryptophan 5-monooxygenase 精製を手伝い、生化学研究をスタートした<sup>3)</sup>。

東大卒業後、京都大学大学院医学部に進学した。このときの課題が indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) である。Tryptophan の indole 環を開裂し kynurenine

を産生する酵素が、肝臓以外に小腸での高活性が注目された。アッセイ法を開発し、臓器分布を調べると、生殖器系で比活性が高く、その生理機序に興味を持った<sup>4)</sup>。その後諸事情で大学院を中退したが、ウイルス感染で呼吸系 IDO が活性化される<sup>5)</sup>、胎盤に比活性が高い<sup>6)</sup>等の報告をへ、その意義は 40 年経て 2011 年秋、私の退職後ドイツから報告された、反応産物 kynurenine 添加による glioma 細胞の網羅的遺伝子発現解析で、kynurenine が aryl hydrocarbon receptor (AHR) のリガンドで、炎症抑制性に作用することが判明した<sup>7)</sup>。感慨を持つと共に、臨床での応用にも心が動く。

## 異端の呼吸器学徒

京都大学医化学講座は全国から優秀が集う、梁山泊的環境で大きな影響を受けたが、臨床に戻り、研修医として専門領域や mentor を考えているとき、東京日立病院で自治医科大学吉良枝郎先生に遭遇した。私の症例報告を適切に叱って下さった。彼を師としてその専門の呼吸器病学を専攻することにした。しかし呼吸器領域は無知で、しかも生理学全盛期に、生化学を基礎として呼吸器を始めた異端の学徒であった。

自治医科大学では呼吸器の研鑽として、入院患者台帳を当時出始めの PC で database 化した。Tandy RadioShack 社の PC で、database soft の Profile や、spread sheet の Visicalc も使え、その間は自作の Basic プログラムで連携し作成した<sup>8)</sup>。学位としては oleic acid による犬片側肺透過性亢進肺水腫 (肺障害モデル) の生理系を、肺血管内腔に存在する angiotensin-converting enzyme (ACE) 活性推移で生化学的に評価し、報告した<sup>9)</sup>。呼吸器という肺生理の領域にいか

学的発想を加味するかを考えたが、現在なら抗 ACE 抗体を用いれば、肺障害の鋭敏な biomarker になりうると考える。

### 遅れた留学が臨床での遺伝子組み換え研究に

学位研究を終える頃、米国で学びたい思いが強くなり、Lilly fellow に選考されて、NIH (NHLBI) で気管支肺胞洗浄検査法 (bronchoalveolar lavage; BAL) を用い、呼吸器に新風を入れる Crystal RG 先生の研究室に留学した。彼からは肺気腫患者の  $\alpha 1$ -antitrypsin ( $\alpha 1$ AT) 遺伝子解析を指示された。基礎を離れ、先端研究を諦めていた私には人生のダイナミズムを感じる幸運で、NHLBI のみならず、NCI や NIDR にでかけ、 $\lambda$  phage cloning や Sanger sequencing 法などを米国で身につけた。多様な  $\alpha 1$ AT 変異同定<sup>10-13)</sup> や、好中球 elastase ゲノム構造同定<sup>14,15)</sup>、肺胞 macrophage IGF-I<sup>16)</sup>などを文字通り昼夜研鑽した。しかし、PCR 法開発でこれら方法論は古くなり、分子生物学研究に内在する技術革新も身をもって経験した。

NIH における指導として記しておきたいのは、米国の口頭発表技術や、論文執筆における paragraph 中心の論旨展開など、日本では学べないものも多々あった。最近留学者減少が話題になるが、留学とは研究技術のみならず、日本的 logic を離れた、世界共通 logic を学ぶ場である点が意外に看過されている。また Crystal 先生と Boston marathon を 3 回走破できたこともすばらしい思い出である。

### 東北大学での研究：研究所長から肺癌研究の指示

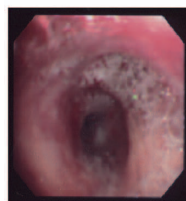
4 年の留学後、吉良教授の下、順天堂大学呼吸器内科学に助教授として帰国した。実験ベンチもない環境で、奥村康教授の厚意で免疫学教室を使いながら日本人の  $\alpha 1$ AT 欠損遺伝子を同定報告した<sup>17)</sup>。1993 年東北大学に赴任時、渡辺民朗教授より改組加齢医学研究所での肺癌研究を指示された。自身未知の分野であるが、分子生物学でこれ以上の対象は望みようもなく、化学療法に苦む肺癌患者を知る身として、遺伝子治療を課題にした。教室員には bilingual (呼吸器臨床医 + 基礎共通語としての分子生物学) 研究者であることを求め、研鑽した。多くの前臨床動物実験<sup>18-21)</sup>、2 例の p53 遺伝子治療臨床試験<sup>22)</sup>などを実施した (図 1) が、実臨床への展開は時期尚早であった。一方、呼吸器炎症病態研究として、マウス SLPI 遺伝子 cloning<sup>23)</sup>、同 knockout<sup>24)</sup>を報告し、また教室では肺線維症病態に

おける血管、リンパ管変化<sup>25,26)</sup>など、現在の新規治療薬 triple kinase 阻害剤に繋がるユニークな研究展開が行われた。

世紀が変わる頃、癌治療に分子標的薬研究が始まった。肺腺癌の gefitinib 著効例の背景に driver 変異として EGFR リン酸化酵素活性型変異が報告され<sup>27)</sup>、その意義を看破して実臨床としてのエビデンス形成に努め、北東日本研究グループ (NEJSG) を中心に臨床試験を展開し、変異陽性者による第 III 相臨床試験で、初回治療としての gefitinib の優位性を報告した (図 2)<sup>28-30)</sup>。同時期並行して、厚生労働省科学研究費による難病研究「びまん性肺疾患調査研究」班、班長として pirfenidone による肺線維症第 II・III 相臨床試験を推進し、幸い世界初の抗線維化薬として市販に至った<sup>31,32)</sup>。

一方、肺癌、肺線維症を中心とする入院患者の臨床は重く、死亡退院数が年間 50~60 名に対応する呼吸器内科を、2007 年医学部異動で 53 床としてまとめ、学外の諸病院とともに一般法人東北呼吸器内科医療推

### 気管支鏡による p53 遺伝子導入



治療前



治療後

図 1. アデノウイルス・ベクターによる p53 遺伝子導入臨床試験

多大学共同の臨床試験に東北大学は 2 症例登録した。図は加齢医学研究所附属病院で、第 1 例の肺癌組織へ経気管支鏡的に p53 アデノウイルス・ベクターを導入した写真。臨床試験の詳細は文献<sup>22)</sup>を参照。



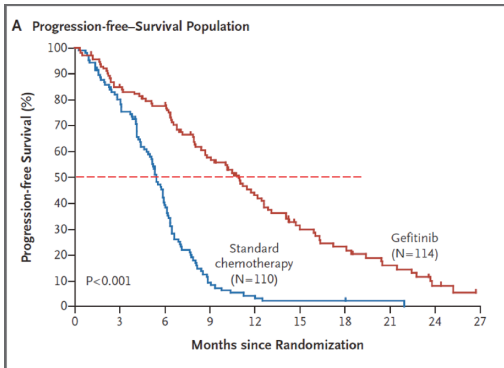


図2. EGFR 活性型変異陽性の非小細胞肺癌患者の初回治療における gefitinib 群と標準化学療法群における無増悪生存期間の差

Gefitinib 使用群（赤線）は無増悪生存期間中央値が10.4ヶ月、標準化学療法群（青線）では5.5ヶ月と2倍の差を認めた。EGFR 変異陽性者に gefitinib などの分子標的薬を使用する意義は、全生存期間としてここに示された平均10ヶ月近い生存延長が可能となる点にある。詳細は文献<sup>30)</sup> 参照。

進機構を発足し、医師数の少ない呼吸器内科医師の勧誘・養成の場として、「呼吸器塾」を始めた。大震災以降、病棟に無線LANが使用可能となると、電子カルテ制で慢性疾患の全体像把握が不得手となった現在の研修医のために、旧来の温度板に変わるiPadを用いた病棟回診も実現できた。

### 呼吸運動と身体論

呼吸には背伸び、あくびという、ガス交換には関係ない身体要求がある。医師人生のスタートは坐禅であったが、この領域への興味は持続していた。再度表面化したのは留学帰国後、順天堂大学時代、西野皓三先生の西野流呼吸法と出会ってからである。西野先生は大阪市立大学医学部、宝塚バレエ、TV番組演出、50歳より合気道高段者という身体性追求の経歴の上に呼吸法を創始した<sup>33)</sup>。その現象は未知の相互性身体感覚というべきもので、イメージング（脳内 body map 訓練）とストレッチ（全身の web といわれる腱システム）の関与が予想されるが、解明は今後である。東北大学では1993年秋より医師、学生、仙台市民が集い、週1回稽古してきた<sup>34)</sup>。爽快感と相互身体性の面白さから、40人近い人々が集まる。これは高齢社会の臨床応用性ととともに、東洋における伝統的な身体論の essence でもあり、今後呼吸器病学の新たな領域になると考える。

### おわりに

Connecting the dots と mentor との出会いが、私の呼吸器病学の道を展開した。21世紀医学には勿論ゲノム研究の展開と、いままで手を付けられなかった進化の帰結である表現形としての身体機能や脳領域が待っている。かかる未知領域への展開は Stay hungry, stay foolish という Jobs 氏好みの言葉がその指標となるのだろう。

### 文 献

- 1) Commencement-Stanford at iTunes. [itunes.apple.com/jp/itunes-u/.../id384463719](https://itunes.apple.com/jp/itunes-u/.../id384463719)
- 2) 岸本忠三. どんな先生を選んだかで人生が決まる. 日経 Cadetto, 2010.7.7. (<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/search/cadetto/message/201007/515709.html>)
- 3) Nukiwa, T., Tohyama, C., Okita, C., et al. (1974) Purification and some properties of bovine pineal tryptophan 5-monoxygenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **60**, 1029-1035.
- 4) Yoshida, R., Nukiwa, T., Watanabe, Y., et al. (1980) Regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase activity in the small intestine and the epididymis of mice. *Arch. Biochem. Biophys.*, **203**, 343-351.
- 5) Yoshida, R., Urade, Y., Tokuda, M., et al. (1979) Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase in mouse lung during virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **76**(8), 4084-4086.
- 6) Munn, D.H., Zhou, M., Attwood, J.T., et al. (1998) Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*, **281**(5380), 1191-1193.
- 7) Opitz, C.A., Litzenburger, U.M., Sahm, F., et al. (2011) An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature*, **478**(7368), 197-203.
- 8) 貫和敏博 (1983) マイクロコンピュータと data base 用 application program. *内科*, **51**, 1540.
- 9) Nukiwa, T., Matsuoka, R., Takagi, H., et al. (1982) Responses of serum and lung angiotensin-converting enzyme activities in the early phase of pulmonary damage induced by oleic acid in dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **126**, 1080-1086.
- 10) Nukiwa, T., Brantly, M., Garver, R., et al. (1986) Evaluation of "at risk" alpha1-antitrypsin genotype SZ with synthetic oligonucleotide gene probes. *J. Clin. Invest.*, **77**, 528-537.
- 11) Garver, R.I. Jr, Mornex, J.X., Nukiwa, T., et al. (1986) Alpha 1-antitrypsin deficiency and emphysema caused by homozygous inheritance of nonexpressing alpha 1-antitrypsin genes. *N. Engl. J. Med.*, **314**, 762-766.

- 12) Nukiwa, T., Satoh, K., Brantly, M.L., et al. (1986) Identification of a second mutation in the protein-coding sequence of the Z type alpha 1-antitrypsin gene. *J. Biol. Chem.*, **261**, 15989-15994.
- 13) Nukiwa, T., Brantly, M., Ogushi, F., et al. (1987) Characterization of the M1 (Ala213) type of alpha 1-antitrypsin, a newly recognized common "normal" alpha 1-antitrypsin haplotype. *Biochemistry*, **26**, 5259-5267.
- 14) Takahashi, H., Nukiwa, T., Brantly, M., et al. (1988) Myelomonocytic cell lineage expression of the neutrophil elastase gene. *J. Biol. Chem.*, **263**, 2543-2547.
- 15) Takahashi, H., Nukiwa, T., Satoh, K., et al. (1988) Characterization of the gene and protein of the alpha 1-antitrypsin "deficiency" allele Mprocida. *J. Biol. Chem.*, **263**, 15528-15534.
- 16) Rom, W.N., Basset, P., Fells, G.A., et al. (1988) Alveolar macrophages release an insulin-like growth factor I-type molecule. *J. Clin. Invest.*, **82**, 1685-1693.
- 17) Seyama, K., Nukiwa, T., Takabe, K., et al. (1991) Siiyama (serine 53 (TCC) to phenylalanine 53 (TTC)). A new alpha 1-antitrypsin-deficient variant with mutation on a predicted conserved residue of the serpin backbone. *J. Biol. Chem.*, **266**, 12627-12632.
- 18) Usui, K., Saijo, Y., Narumi, K., et al. (2003) N-terminal deletion augments the cell-death inducing activity of BAX in adenoviral gene delivery to non-small cell lung cancers. *Oncogene*, **22**, 2655-2663.
- 19) Maemondo, M., Saijo, Y., Narumi, K., et al. (2004) Gene therapy with secretory leukoprotease inhibitor promoter-controlled replication-competent adenovirus for non-small cell lung cancer. *Cancer Res.*, **64**, 4611-4620.
- 20) Suzuki, T., Fukuhara, T., Tanaka, M., et al. (2005) Vaccination of dendritic cells loaded with Interleukin-12-secreting cancer cells augments in vivo antitumor immunity: Characteristics of syngeneic and allogeneic antigen-presenting cell-cancer hybrid cells. *Clin. Cancer Res.*, **11**, 58-66.
- 21) Zaini, J., Andarini, S., Tahara, M., et al. (2007) OX40 ligand in dendritic cells can costimulate NKT and CD4+ Th cell antitumor immunity in mice. *J. Clin. Invest.*, **117**, 3330-3338.
- 22) Fujiwara, T., Tanaka, N., Kanazawa, S., et al. (2006) Multicenter phase I study of repeated intratumoral delivery of adenoviral p53 in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, **24**, 1689-1699.
- 23) Abe, T., Tominaga, Y., Kikuchi, T., et al. (1997) Bacterial pneumonia causes augmented expression of the secretory leukoprotease inhibitor gene in the murine lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **156**, 1235-1240.
- 24) Nakamura, A., Yuasa, T., Ujike, A., et al. (2000) Fcγ Receptor IIB-deficient mice develop Good pasture's syndrome upon immunization with type IV collagen: a novel murine model for autoimmune glomerular basement membrane disease. *J. Exp. Med.*, **191**, 899-906.
- 25) Ebina, M., Shimizukawa, M., Shibata, N., et al. (2004) Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **169**, 1203-1208.
- 26) Ebina, M., Shibata, N., Ohta, H., et al. (2010) The disappearance of subpleural and interlobular lymphatics in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lymphat. Res. Biol.*, **8**, 199-207.
- 27) Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., et al. (2004) Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.*, **350**(21), 2129-2139.
- 28) Inoue, A., Suzuki, T., Fukuhara, T., et al. (2006) Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J. Clin. Oncol.*, **24**, 3340-3346.
- 29) Inoue, A., Kobayashi, K., Usui, K., et al. (2009) North East Japan Gefitinib Study Group: First-line Gefitinib for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, **27**, 1394-1400.
- 30) Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., et al. (2010) North-East Japan Study Group: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.*, **362**, 2380-2388.
- 31) Azuma, A., Nukiwa, T., Tsuboi, E., et al. (2005) Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **171**, 1040-1047.
- 32) Taniguchi, H., Ebina, M., Kondoh, Y., et al. (2010) Pirfenidone Clinical Study Group in Japan: Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.*, **35**, 821-829.
- 33) 西野皓三 (1987) 西野流呼吸法, 講談社.
- 34) 貫和敏博 (2008) 「気」の解明は Brain Science から? (西野流呼吸法). 東北大学 Column 026. (気軽に「いきいき」呼吸法. 河北新報, 2008を受けて)